Aus der Universitäts-Hautklinik Marburg
Direktor: Professor Dr. A. Ruete.

Ein Beitrag zum Melanokarzinom der Haut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Günter Wolff
aus Berlinchen (Neumark)

Marburg 1933

Buchdruckerei Joh. Hamel, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 17. November 1932.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. Ruete.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Als Melanome bezeichnet man eine Gruppe maligner Geschwülste, die von den Pigmentbildungsstätten des Körpers ihren Ausgang nehmen oder zumindest mit ihnen im engsten Zusammenhang stehen. Aus diesem Grunde zeigen sie gegenüber den gewöhnlichen Karzinomen und Sarkomen eine starke Pigmentierung, bedingt durch das außergewöhnlich gesteigerte Pigmentbildungsvermögen ihrer Zellen. In klinischer Hinsicht gehören sie mit zu den bösartigsten Tumoren, da sie starke Neigung zum penetrierenden Wachstum sowie zur ausgedehnten und frühzeitigen Metastasenbildung zeigen.

Die frühere Zeit wertete zunächst jedes Melanom als Karzinom. Mit der Entwicklung der histologischen Technik und Forschung nahm jedoch die Zahl der beschriebenen Melanokarzinome immer mehr ab oder hielt einer genaueren Kritik nicht stand, sodaß man schließlich in das andere Extrem fiel und jedes Melanom für ein Sarkom ansprach.

Heute weiß man, daß es sowohl Melankarzinome als auch Melansarkome gibt, denn die genaue Untersuchung über die Pigmentbildungsstätten des Körpers zeigte, daß diese sich zum Teil vom ektodermalen, zum Teil vom mesodermalen Keimblatt herleiten. Die vom ektodermalen Keimblatt abstammenden Pigmentbildungsorte sind: Epidermis, Haarfollikel, Naevus pigmentosus, Pigmentblatt der Retina, Epithel der Nasen- und Mundschleimhaut; solche aus dem mesodermalen Keimblatt hervorgegangenen finden sich in Gestalt des Mongolenflecks und des ihm sehr ähnlichen blauen Naevus, der Chorioidea, des Corpus ciliare und der Iris.

Die diagnostischen Schwierigkeiten der damaligen Zeiten sind auch heute noch sehr gut verständlich, da es, falls man den Ausgangspunkt des Tumors nicht genau kennt, oft sehr schwer ist zu entscheiden, ob es sich um ein Karzinom oder um ein Sarkom handelt. Es hat dies seinen Grund in der Eigentümlichkeit der melanotischen Tumoren, keine einheitliche

Zellform zu zeigen, da in einer solchen Geschwulst sehr oft eine Struktur, die mehr epithelialen, mit einer Struktur, die mehr bindegewebigen Charakter trägt, abwechselt. Dies bewog *Virchow* seiner Zeit dazu, für Melanokarzinome und Melanosarkome den gemeinsamen Namen „Melanocythoblastom" vorzuschlagen. Dieser Name konnte sich leider nicht einbürgern.

Der histologischen Betrachtung der Melanokarzinome muß zunächst die des zur Gruppe der weichen Naevi gehörenden Naevus pigmentosus vorangesetzt werden, da Naevus und Melanokarzinom, worauf *Darier* und *Kreibich* zuerst hinwiesen, in ihren Entstehungsanfängen große Aehnlichkeit zeigen und erst in späteren Stadien in Histologie und Verlauf voneinander zu trennen sind. Es kann deshalb eventuell sehr schwer sein zu entscheiden, ob es sich um einen proliferierenden Naevus oder um ein beginnendes Melanom handelt.

Zunächst war es lange Zeit strittig, ob der Naevus ektodermaler oder mesodermaler Herkunft sei. Die erste Theorie nahm an, daß seine Zellen aus der Epidermis stammen, die letztere ließ verschiedene Herkunftsmöglichkeiten seiner Zellen zu, wie z. B.: Die Zellen sind junge Bindegewebszellen; die Zellen stammen aus einer Wucherung der Lymphgefäßendothelien; sie leiten sich von den Blutgefäßendothelien ab; sie stammen aus den Nervenfaserscheiden. *Ribbert* hielt sie für eine besondere Zellart.

Unna gab erstmalig ein klares Bild der Naevusentstehung und wies nach, daß es sich um ein Gebilde ektodermaler Herkunft handelt. Die meisten seiner ehemaligen Gegner stehen heute auf seiner Seite (z. B. *Kyrle* u. a.). Es scheint jedoch nach neueren Forschungen, daß es auch Pigmentnävi mesodermaler Herkunft gibt.

Nach *Unna* entsteht der Naevus und somit auch das Melanokarzinom folgendermaßen: An der Epidermis-Kutis Grenze lösen sich aus dem Basalzellenverbande einzelne oder ganze Zellgruppen. Die gelösten Zellen verlieren ihre Stacheln und ihre Epithelfaserung, ein Prozeß, der im Sinne einer Verflüssigung vor sich geht und eine Metaplasie dieser Zellen darstellt. Es entstehen schließlich große rundliche Zellen mit einem oder mehreren Kernen, die in alveolären Gruppen geordnet,

in der Epidermis oder regellos zerstreut im Bindegewebe liegen können. Aus den metaplasierten Stachelzellen sind die sogenannten Naevuszellen geworden. Mit all diesen Vorgängen verläuft gleichzeitig eine starke Pigmentation der durch die Metaplasie gekennzeichneten Abschnittte und eine starke Wucherung der Stachelzellschicht gegen das Bindegewebe zu, sodaß kolbige Vortreibungen des Epithels entstehen. Diese sind nur durch einen Stiel mit der Epidermis verbunden. Schließlich verliert auch dieser Stiel durch das sekundäre Einwachsen von Bindegewebe vollkommen den Zusammenhang mit dem Epithel. Nester von Naevuszellen kommen in die Kutis zu liegen. Dieser Vorgang wurde als „Abtropfung" bezeichnet. Dort, wo es nicht zur Kolbenbildung kommt, wie es z. B. der Fall sein kann, wenn nur einzelne Zellen zu Naevuszellen umgewandelt werden, wuchert das Bindegewebe um diese Zellen herum, da sie so lose im übrigen Zellenverbande liegen, daß Spalten entstehen, in die das Bindegewebe eindringt. Darüber kann der Prozeß von neuem beginnen; es kommen auf diese Art mehrere Zellnester übereinander zu liegen (*Kyrle*). Naevuszellnester in der Epidermis erklären sich nach *Kyrle* in der Art, daß die Epithelzelle durch die Metaplasie nicht ganz ihre Vermehrungsfähigkeit verliert und sich während der Wachstumszeit noch vor der Abtropfung auf mitotischem Wege innerhalb der Epidermis teilt. Ferner haben die Naevuszellen die Eigenschaft behalten, gleich den Basalzellen, Pigment zu bilden. Diese Fähigkeit kann sich jedoch mit der Zeit erschöpfen. An den untersten Kutisschichten hört die Naevuszelleneinlagerung auf. Das Epithel über dem Naevus ist normal, die Hornschicht kann verdickt oder verschmälert sein. Die Oberfläche zeigt oft eine stark höckrige, papillomatöse Beschaffenheit.

Unnas Lehre fand zunächst viele Gegner. Es lag dies zum Teil daran, daß für die Nachprüfung seiner Ergebnisse ungeeignetes Material genommen wurde. All diese geschilderten Vorgänge sind nach *Kyrle* nur an ganz kleinen, erst im Entstehen begriffenen Naevi gut zu beobachten.

Lubarsch nimmt den Standpunkt ein, daß es neben dem epithelialen auch einen bindegewebigen Naevus gibt. Die Richtigkeit dieser Annahme scheint sich neuerdings bestätigt zu haben.

Fischer stellte an einem ins Riesenhafte gewachsenen Naevus Naevuszellen fest, die Bildung von Kollagenfasern im Protoplasma zeigten. Das die Zellnester umgebende Bindegewebe war nicht sekundär herumgewuchert, sondern stellte ein Produkt der Naevuszellen selbst dar. Solche Zellen können aber nur mesenchymaler Natur sein, und es scheint somit der Beweis erbracht, daß es auch Naevi mesodermaler Herkunft gibt. Ein aus einem solchen Naevus entstehendes Melanom wäre dann also als Melanosarkom aufzufassen.

Allerdings gab schon seinerzeit *Dalla Favera* für Beobachtung ähnlicher Art, wie sie *Fischer* machte, folgende Erklärung:

Die weiche und plastische Naevuszelle drängt zwar bei der Abtropfung die stärkeren Bindegewebsfasern bei Seite, fügt sich aber den zarteren Fibrillen direkt an, sodaß diese auf sie zu liegen kommen. Schrumpft die Naevuszelle, so ziehen sich die ihr aufliegenden Fibrillen zusammen und vereinigen sich zu kleineren Bündeln. Es entsteht dadurch der Eindruck, daß gröbere Fasern aus der Naevuszelle heraus zu treten scheinen.

In seinem an reichem Material von Pigmentnaevi durchgeführten Untersuchungen bestätigt er im Uebrigen die *Unna*'sche Theorie.

Eine besondere Lösung für die Abstammung der Naevuszellen stellt die Annahme von *Frieboes* dar. Nach ihm setzt sich das Epithel aus einem mesodermalen und einem ektodermalen Anteil zusammen. Zwar stammen die Naevuszellen aus dem Epithel, jedoch ist es der mesodermale Anteil, der die Naevuszellen bildet und zur Abtropfung bringt.

Auch die Theorie *Massons* wäre erwähnenswert, der den Naevus als ein neurogenes Gebilde auffaßt. Er hält die Naevuszellen für in das Korium verschlagene Melanoblasten und die aus ihnen abstammenden Zellen für solche nervöser Natur.

Das entstehende Melanokarzinom zeigt histologisch das gleiche Bild wie der entstehende Naevus pigmentosus. Während jedoch die Abtropfung für den Naevus den Abschluß seiner Entwicklung darstellt und der Prozeß auf jeder Stufe zum Stillstand kommen kann, das Ganze sich mit der Bildung der Zellnester, die reaktionslos im Bindegewebe liegen bleiben, erschöpft,

ist dies beim Melanokarzinom nicht der Fall. Die Abtropfung stellt hier nicht das Ende, sondern gleichsam den Anfang eines schrankenlos fortschreitenden Prozesses dar Dieser kommt nicht wie beim Naevus in den untersten Kutispartien zum Stillstand, sondern schreitet unaufhaltsam in die Tiefe fort. Gegenüber dem Naevus ist der ganze Vorgang von einer Abwehraktion des Körpers begleitet, kenntlich durch die Bildung eines entzündlichen Infiltrates. Ferner zeigt im Gegensatz zum Naevus das Deckepithel Wucherungsvorgänge. Ein weiterer Unterschied liegt in dem Auftreten zahlreicher mitotischer Zellteilungen, besonders dort, wo pigmentärmere oder pigmentfreie Stellen zu finden sind. Zellteilungen dieser Art sieht man beim Naevus fast nie. Die durch die Metaplasie entstehenden Zellen sind als Krebszellen zu werten.

Das Infiltrat setzt sich aus Rund- und Plasmazellen zusammen und durchsetzt die Kutis, die ödematös geschwollen erscheint. An seinem Aufbau sind die das Pigment tragenden Zellen — die sogenannten Chromatophoren — der Kutis stark beteiligt, die von den Melanoblasten der Epidermis in jeder Hinsicht zu trennen sind (Silberreaktion, Dopareaktion). Die ganze Geschwulst kann durch ein großes Infiltrat gegen das gesunde Gewebe abgegrenzt sein oder es bestehen um die einzelnen Tumorherde mehrere kleine Infiltrate (*Gans*). Aehnlich wie beim Naevus pigmentosus sieht man auch hier starke Pigmentation der Epidermis und der kutanen Bindegewebszellen. Das Pigment ist nicht gleichmäßig über den ganzen Tumor verteilt; starke Pigmentation zeigen meist die Randpartien; in den mittleren Teilen kann sie schwächer sein. Das Pigment liegt zunächst intrazellulär, späterhin wird es auch extrazellulär gefunden, da die es einschließenden Zellen zerfallen. Die erweiterten Blut- und Lymphgefäße führen es ab, sodaß schließlich Melanin in Blut und Harn nachgewiesen werden kann.

Hat das Melanom erst eine gewisse Größe erreicht, so lassen sich vielfach keine scharfen Grenzen mehr gegen das gesunde Gewebe erkennen; das Epithel wuchert nach allen Richtungen; das umliegende Gewebe wird vollkommen von den Tumorzellen durchsetzt. Meist wird es auch unmöglich, aus der Zellart einen Rückschluß auf die Herkunft der Geschwulst

zu machen. Es ist jetzt jede nur mögliche Zellart im Melanom vertreten. Man findet kuglige und spindlige Zellen, Zellen von ganz unregelmäßiger Form sowie solche, die dendritenartige Ausläufer zeigen und dadurch große Aehnlichkeit mit Nervenzellen bekommen (*Gans*). Das Bild des Tumors kann einmal dem des Alveolärkarzinoms, ein andermal dem des Spindelzellensarkoms gleichen.

Das histologische Bild des primär entstandenen Melanokarzinoms und das zu einem solchen entarteten Naevus läßt keinerlei Unterschiede erkennen. Ein solcher Naevus wird entzündlich gerötet; der zur Ruhe gekommene Prozeß der Abtropfung und Naevuszellenbildung beginnt von neuem. Die Zellen entarten krebsig, das bei der Naevusentstehung unbeteiligte Deckepithel nimmt jetzt starken Anteil an den Wucherungsvorgängen.

Unter den verschiedenen Zellarten des Melanoms verdienen besondere Beachtung die Dendritenzellen und die Chromatophoren.

Die Dendritenzellen sind, wie die Dopareaktion *Blochs* zeigt, schon in der normalen Haut vorhanden. Ihre Herkunft ist strittig. Man nimmt an, daß in ihnen nur umgewandelte gewöhnliche Epidermiszellen zu sehen sind, die in besonders hohem Maße die Eigenschaft haben, Pigment zu bilden. Auf das Dioxyphenylalanin, das spezifisch für eine solche Fähigkeit einer Zelle sein soll, reagieren sie sehr stark. Andere Autoren fassen sie als eine besondere Art von Nervenzellen auf *Masson, Audry*), die dem Zwecke der Pigmentbildung dienen. Sie nehmen dies zum Teil ihrer nervenzellähnlichen Form wegen an, zum Teil aus der Tatsache, daß Fälle beobachtet worden sind, in denen man eine örtliche Abhängigkeit der Pigmentierung im Sinne einer Vermehrung oder Verminderung von nervösen Einflüssen sah.

Histologisch zeigen sie keine Epithelfaserung, auch wurde niemals eine mitotische Teilung an ihnen beobachtet. Nach *Masson* bieten sie auch funktionell etwas Besonderes, und zwar gibt er ihnen eine doppelte Funktion. Nach ihm entsteht das Melanin durch Oxydation eines in den Bindegewebszellen der Kutis vorhandenen Chromogens. Diese Oxydationsfähigkeit besitzen besonders die Dendritenzellen. Sie sollen den Transport

des Chromogens in die Epidermis und den Rücktransport des fertigen Melanins in die Kutis besorgen. Somit sind sie gleichsam die Brücke zwischen Kutis und Epidermis — mesodermalem und ektodermalem Keimblatt. Unter pathologischen Verhältnissen, wie sie das Melanom darstellt, sind die Dendritenzellen stark vermehrt und je zahlreicher ihr Auftreten um so bösartiger der Tumor. In großer Zahl sind sie an Stellen zu finden, an denen die Abtropfung beginnt. Vielleicht sind sie als Mutterzellen der Melanome anzusprechen, wie viele Autoren meinen; ein enger Zusammenhang zwischen Melanombildung und ihnen ist nicht zu leugnen, da sie bei einem gewöhnlichen Hautkarzinom in keiner Weise vermehrt erscheinen.

Auch die Chromatophoren, die färberisch durch Silbernitrat gut zur Darstellung zu bringen sind, finden sich gleich den Dendritenzellen schon in der normalen Haut. Man hielt sie längere Zeit für ein besonderes Pigmentsystem. In melanotischen Tumoren sind sie zahlreich vorhanden. *Ribbert* sah in ihnen die Mutterzellen der Naevi und Melanome. Er nahm an, daß sie mesodermaler Herkunft und mit den Naevuszellen verwandt seien; ferner gab er ihnen die Fähigkeit, Pigment zu bilden. Das erstere ist nicht bewiesen, das letztere so gut wie widerlegt. Die Dopareaktion, die in den wirklichen Melanoblasten stets positiv ausfällt, ist hier immer negativ. Es ist kaum anzunehmen, daß es sich um eine andere Art von Pigment handelt. Außerdem ist kein Fall bekannt, in dem bei dauernd pigmentfreier Epidermis pigmentierte Chromatophoren zu sehen sind. Dagegen haben diese Zellen in hohem Maße die Eigenschaft, Melanin und andere Farbstoffe zu phagocytieren, wie man experimentell nachweisen konnte (*Miescher*). Heute geht die Annahme dahin, daß die Chromatophoren die Aufgabe haben, das von der Epidermis gebildete Pigment aufzunehmen und abzutransportieren (*Wieting*, *Hamadi*). Nach *Bloch* sind sie die Regulatoren des Pigmentstoffwechsels. Faßt man sie in diesem Sinne auf, so ist die starke Pigmentierung der Melanome wohl auch zum Teil in ihrem Versagen zu suchen, da sie nicht mehr im Stande sind, das im Uebermaß produzierte Pigment schnell genug abzuführen. *Lubarsch* hält sie nach der Auffassung *Weidenreichs* für ektodermaler Herkunft. Es soll sich um Zellen

handeln, die sich aus der Zellmasse des Neuralrohrverschlußgebietes losgelöst haben.

Metastasen der Melanome finden sich oft zahlreich sowohl in ihrer Umgebung, als auch in entfernteren Teilen des Körpers wie: Lymphdrüsen, inneren Organen, Muskulatur und Hirnhäuten. Ihr histologischer Aufbau zeigt keine besonderen Unterschiede gegenüber dem Muttergewächs; oft ist es nicht festzustellen, ob es sich um den Primärtumor oder nur um eine Metastase handelt. Meist fehlt ihnen die Neigung zum schrankenlosen Tiefenwachstum; ferner gehen sie nicht wie der Primärtumor fließend in das umgebende Gewebe über, sondern zeigen schärfere Abgrenzungen. Des öfteren bleiben sie in ihrer Entwickung stehen. Im kutanen Bindegewebe findet man sie bis an die Epidermis heranreichend, ohne jedoch in diese einzudringen. Die Pigmentierung pflegt oberflächlicher zu sein (*Gans*).

Einige Worte zum Pigment. Es ist gegenüber der Annahme der älteren Autoren, die Beziehungen zwischen Blut und Pigment sahen, ein zelluläres Produkt, worauf *Virchow* als erster hinwies. Jedoch war es lange Zeit strittig, ob es autochthon in der Epidermis entsteht, oder ob es als ein Produkt der Kutisbindegewebszellen aufzufassen ist, das durch Rücktransport in die Epidermis gelangt. Diese Frage ist heute geklärt. Es gibt zwei melanogene Systeme, ein ektodermales und ein mesodermales. Das ektodermale System hat seinen Sitz hauptsächlich in der Basalzellenschicht der Epidermis, wie die Untersuchungen von *Wieting* und *Hamadi* an Negerhaut und pigmentierten Hautstellen von Tierfötten ergaben. Es ist ständig in Funktion.

Das mesodermale System liegt im Korium. Aus ihm entstehen der blaue Naevus und der Mongolenfleck, von denen sich die größte Zahl der Melanosarkome ableitet. Es arbeitet nur während einer kurzen Lebensperiode, und zwar, wie *Miescher* nachwies, um die Zeit der Geburt und stellt seine Tätigkeit während der ersten Kindheit ein. Es tritt aber erneut in Tätigkeit, falls ein solcher blauer Naevus oder Mongolenfleck in ein Melanosarkom entartet.

Ueber die Pigmententstehung in der Zelle selbst weiß man nur sehr wenig. Wahrscheinlich entsteht es aus gewissen Vor-

stufen, vielleicht stellt das Dioxyphenylalanin eine solche dar, wie es von *Bloch* angenommen wird. Sicher ist nur, daß der Zellkern einen starken Anteil an der Melaninbildung hat. *Bloch* nimmt ein intrazelluläres Ferment an, das für die Pigmentbildung nötig ist und glaubt, daß das Dioxyphenylalanin dies so stark aktiviert, daß ein am Leben sich langsam abspielender Prozeß spontan zu Stande kommt, der durch Schwärzung der Zellen im histologischen Schnitt sichtbar wird. *Treuherz* weist auf die Untersuchungen *Heudorfers* hin, aus denen hervorgeht, daß durch stundenlanges Kochen das Pigmentbildungsvermögen in den Melanoblasten nicht zerstört wurde. Diese Tatsache gestattet es wohl mit Sicherheit ein intrazelluläres Ferment auszuschließen. *Heudorfer* fand ferner auch andere Flüssigkeiten, die gleich der Dopa Melaninfärbung ergaben, sodaß diese nicht mehr als spezifisch für das Vorhandensein pigmentbildungsfähiger Zellen anzusprechen ist. Aus diesem Grunde ist die Dopareaktion wahrscheinlich nur ein rein chemischer Vorgang, durch den farblose Pigment-Vorstufen zur Darstellung kommen und kein biologisch-chemischer, als den ihn *Bloch* aufgefaßt wissen will (*Eroes Gedeon*). Die Pigmentbildung in den Zellen zeigt schon in der normalen Haut, abgesehen von äußeren Faktoren, erhebliche Schwankungen, wie *Bloch* an dem Pigmentgehalt nebeneinander liegender Basalzellen nachwies. Auch die melanotischen Tumoren weisen meist keine gleichmäßige Pigmentierung auf; starke Pigmentbildung zeigen nur für kurze Zeit die jungen im Entstehen begriffenen Tumorzellen, die diese Eigenschaft mit zunehmendem Alter verlieren (*Bloch*).

Die Bedeutung, die dem Pigment für die Lebensfunktion des Körpers zukommt, ist noch in keiner Weise befriedigend geklärt. Alle Annahmen, wie z. B.: Schutz gegen schädliche Lichteinflüsse, gegen zu große Verdunstung, gegen ungünstige thermische Einwirkung usw., haben, wie die Erfahrung zeigt, mehr oder weniger Berechtigung, erschöpfen aber keineswegs seinen Zweck.

Die Rolle, die es für die Bildung der Naevi und Melanome spielt, ist zum größten Teile unbekannt. Es steht vollkommen offen, ob durch das Naevus- oder Melanomwachstum die starke Pigmentation hervorgerufen wird, oder umgekehrt die starke

Pigmentbildung zu einem solchen anregt. *Unna* wies auf die Rolle des Pigments bei der Metaplasierung der Stachelzellen hin. Er sah diesen Vorgang dort viel schneller vor sich gehen, wo Pigment in größeren Mengen gebildet wurde. Nach ihm scheint es eine Art Erweichung auf das Epithel und die Epithelfaserung auszuüben. Die Zellnester scheinen sich bei Pigmentanwesenheit eher zu runden, passen sich jedoch in ihrer Form ganz der Umgebung an. Prinzipiell hält *Unna* aber Pigmentbildung und Metaplasie der Stachelzellen für zwei unabhängig voneinander verlaufende Vorgänge, da er auch Naevuszellbildung ohne Pigmentierung sah. *Kyrle* erhebt dagegen den Einwand, daß man nicht beweisen kann, ob diese Zellen nicht doch vorher pigmentiert gewesen sind, und das Pigment nur aus ihnen abgeflossen ist. Allerdings braucht wiederum nicht jede pigmentierte Zelle bei der Naevusentstehung zur Naevuszelle zu werden. Es spielen eben bei diesen Vorgängen andere heute noch gänzlich unbekannte Faktoren eine Rolle.

Ein Streifblick auf die Tierpathologie und zwar auf die Melanome der Schimmel zeigt deutlicher als beim Menschen, daß das Pigment in einer ungeklärten Weise mit der Entstehung dieser Tumoren im Zusammenhang steht. Hier erkranken an Melanosarkomatose die sogenannten weißen Schimmel, die mit einem dunklen Haarkleid geboren werden, das im Laufe des Lebens abblaßt. Die Erkrankung dieser Tiere an Melanomen beträgt bis zu 80 % und betrifft fast nur solche im mittleren und höheren Lebensalter, in dem die Depigmentierung der Haare schon erheblich fortgeschritten oder gänzlich vorhanden ist. Ein Zusammenhang des Pigments mit der Melanombildung ist hier garnicht zu verkennen. (*Joest*).

Nach der allgemeinen Auffassung sieht man heute die Melanome als Pigmentzellengeschwülste an, da die Pigmentzellen an ihrem Aufbau den hervorragendsten Anteil haben und an dem Zusammenhang mit dem Pigmentapparat des Körpers nicht zu zweifeln ist. Welche Pigmentzellen als Mutterzellen in Frage kommen wie: die Dentritenzellen, Chromatophoren, Naevuszellen, die entartet sind, oder überhaupt die Basalzellschicht der Epidermis muß vorläufig offen bleiben. Die Ansicht, daß es sich ausschließlich um Pigmentzellengeschwülste handelt, wie *Ribbert*

glaubt (*Kaufmann-Wolf*), sodaß die Epithelzelle, die kein Pigment führt, auch nicht krebsig entarten kann, ist sicherlich zu extrem. Es spricht hiergegen besonders eine Geschwulst, die von *Deelmann* zuerst beschrieben wurde und die er „Amelanom" benannte. Es handelt sich hierbei um einen Tumor, der vollkommen den Aufbau eines Melanoms zeigt, in dem jedoch jede Pigmentierung vermißt wird. Es ließ sich jedenfalls vorsichtiger ausgedrückt mit den heutigen Methoden keinerlei Pigment in ihnen nachweisen.

Wie schon erwähnt, kann es bei der großen Aehnlichkeit, die Naevus und Melanom in ihrem Entstehen zeigen, sehr schwer sein, im histologischen Bilde zu entscheiden, ob ein proliferierender Naevus pigmentosus oder ein Melanokarzinom vorliegt. Klinisch ist dies ohne histologisches Bild fast garnicht möglich, da es vom gutartigen Naevus zum bösartigen Melanom fließende Uebergänge gibt. Ein solcher Fall der Marburger Hautklinik sei nachfolgend geschildert.

Es handelte sich um einen 51 jährigen Landwirt. Die Familienanamnese ergab nichts Besonderes. Der Patient konnte sich an keine Kinderkrankheiten erinnern. Außer einer Verschüttung im Kriege war er stets gesund und arbeitsfähig.

Seit ungefähr 2 Jahren bemerkte der Patient auf dem Kopfe ein dunkles, etwa erbsengroßes Fleckchen, das langsam aber ständig größer wurde. Er suchte aus diesem Grunde einen Arzt auf, der ihn der Klinik überwies.

Befund:

Auf dem rechten Scheitelbein des Kopfes nahe der Scheitelnaht findet sich ein etwa Dreimarkstück großes, etwas erhabenes Infiltrat, das dunkelbraun pigmentiert ist und scharfe Grenzen aufweist. Das Zentrum erscheint etwas eingesunken. Das ganze Gebilde fällt mit hartem scharfen Rand gegen das umgebende gesunde Gewebe ab. In etwa 2—3 mm Entfernung finden sich noch einige etwa Stecknadelkopf große dunkle Knötchen.

Behaarter Kopf und übriger Körper sind ohne krankhaften Befund.

Diagnose: Melanom?

Behandlung:

Die Geschwulst wurde mit samt den umgebenden Knötchen in Lokalanästhesie entfernt. Die Excision lag möglichst weit im Gesunden. Vernähung der Wunde mit Seidennaht und trockener Verband.

Die Wunde heilte per primam intensionem. Auf eine 2 Jahre nach der Excision erfolgte Anfrage teilte der Patient mit, daß es ihm gesundheitlich sehr gut ginge und keine Gebilde ähnlicher Art erneut aufgetreten seien.

Es wurden von einem größeren — etwa 2 cm langen — excidierten Hautstück mit Unterhautgewebe eine Reihe histologischer Schnitte angefertigt, die von Herrn Prof. *Versé* freundlicherweise begutachtet wurden. Es ergab sich aus ihnen folgendes histologisches Bild:

Die Epitheldecke erweist sich im Allgemeinen als etwas dünn mit spärlichen flachen Verzapfungen. Sie wird von den durchtretenden Haaren unterbrochen, denen weiter in der Tiefe liegend größere Talgdrüsenkörper angelagert sind. Unter der eben beschriebenen Epidermisdecke finden sich nun stellenweise kleinere Gruppen von verstreut liegenden polymorphen (meist kurzspindlig aussehenden) Zellen, die vollkommen mit braunen melanotischen Pigmentkörnern angefüllt sind. Mehr vereinzelt sind sie auch in manchen der ziemlich breit erscheinenden Bindegewebspapillen zu finden. Die mehr unterhalb gelegenen Herdchen sind zum Teil durchsetzt oder umgeben von größeren oder kleineren Lymphocytenanhäufungen. Nach der Tiefe zu reichen diese Infiltrate des öfteren bis an die obere Grenze der Talgdrüsen heran, ohne aber über diese hinauszugehen. Die Epidermis selbst ist an diesen Stellen nicht stärker pigmentiert.

An beiden Enden des Schnittes sowie in der Mitte finden sich nun kleine, kaum 1—2 mm messende, Einlagerungen von unregelmäßig gestalteten, saftreichen Epithelzellen, die kaum oder garnicht pigmentiert erscheinen. Diese Zellen sind zu kleineren Gruppen zusammen gestellt, liegen innerhalb der hier verlängerten Epidermiszapfen, zerstören diese oder ersetzen sie ganz. Die noch vorhandenen Zellen der Epidermiszapfen sind meist vergrößert, wie verquollen, ihre Kerne teilweise wie aufgebläht; ferner sind sie stärker von Keratohyalinkörperchen erfüllt. Ueber diese Herdchen zieht noch das Stratum corneum mit anschließender Keratohyalinschicht als ganz dünne Lage hinüber. In einiger Entfernung von den Randteilen finden sich stellenweise kleine intraepidermoidal gelegene Gruppen von 6—7 der erstgenannten atypischen Zellen, die sich deutlich von den gewöhnlichen Epidermiszellen unterscheiden. Unmittelbar am Rande dringen diese veränderten Zellen mehr continuierlich in die Epidermis hinein vor. In der darunter liegenden Kutis sind an einem der größeren Herde reichlicher pigmentierte Zellen vorhanden, ferner viel

polymorphkernige und rundkernige Leukocyten; die ersteren dringen in großer Anzahl durch das Stratum spinosum der vergrößerten Zapfen gegen die zentralen Herde vor, die vielfach auch direkt nach Durchbrechung der untersten Epidermiszellschicht oberflächlich in die Kutis hineinwachsen. Die Basalzellen der Epidermis sind in der nächsten Umgebung dieser Herde stärker pigmentiert. Die Zellen dieser Herde erscheinen hier ziemlich gelockert, die Leukocyten dringen direkt gegen sie vor.

Zusammenfassend ist zu sagen: Es handelt sich im vorliegenden Falle um einen Tumor, der in engem Zusammenhang mit dem Pigmentapparat der Haut steht, wie aus dem zahlreichen Auftreten von Melanophoren und der stellenweise sehr starken Pigmentierung der Basalzellenschicht der Epidermis ersichtlich ist. Die geschilderten atypischen Zellen weisen große Aehnlichkeit mit Naevuszellen auf, tragen jedoch gegenüber diesen einen typisch destruierenden Charakter. Auffallend ist ihre schwache oder garnicht vorhandene Pigmentierung. Die Malignität dieser Zellen äußert sich ferner in dem gegen sie gerichteten Auftreten der entzündlichen Infiltrate. Naevuszellen würden keine Abwehrreaktion des Körpers hervorrufen. Die Stellen in den Schnitten, die einer Abtropfung ähneln, zeigen keine scharfe Abgrenzung der Zellen gegen den übrigen Zellverband der Epidermis. Abtropfungszonen des entstehenden oder ruhenden Naevus zeigen scharfe Grenzen (besonders schön aus den Untersuchungen und Abbildungen *Dalla Faveras* an Naevi in verschiedenen Lebensaltern ersichtlich).

Auf Grund des histologischen Befundes mußte die Diagnose auf einen malignen Tumor und zwar auf ein Melanokarzinom gestellt werden.

Wahrscheinlich hat es sich in unserem Falle um einen kleinen, vom Träger nicht beachteten, Naevus gehandelt, der aus unbekannten Ursachen entartete (vielleicht Reizung durch das tägliche Kämmen der Haare).

Es wäre noch auf die große Aehnlichkeit des histologischen Bildes mit dem eines Paget Karzinoms hinzuweisen, obgleich klinisch der ekzematöse Charakter einer solchen Geschwulst fehlte.

Die Aetiologie der Melanome ist gänzlich unbekannt. Viele entstehen aus scheinbar gesunder Haut heraus. Der Kräftezustand des Körpers spielt wahrscheinlich eine Rolle, ferner haben auch physikalische und chemische Schädigungen der Haut eine gewisse Bedeutung. Die allgemeine Annahme geht dahin, in dem Naevus pigmentosus eine Hautanomalie zu sehen, die durch keimplasmatische Schädigung bedingt sein soll. Bei der großen Aehnlichkeit, die Naevus und Melanom in ihren Anfängen zeigen, muß wohl auch diese Annahme wenigstens für einen Teil der Melanome zu Recht bestehen. *Unna* nimmt an, daß die größte Zahl der Melanome sich überhaupt vom Naevus pigmentosus ableitet, eine Ansicht, die eine Reihe von Autoren nicht ohne Berechtigung bestreitet. Die melanotischen Tumoren haben nach Statistiken von *Lubarsch* nur einen kleinen Anteil an der Zahl der beim Menschen vorkommenden Krebse. Sie müßten, wenn *Unnas* Ansicht richtig ist, bei dem häufigen Auftreten des Naevus pigmentosus viel öfter anzutreffen sein, da ja das Karzinom an und für sich keine seltene Erkrankung des Menschen ist.

Auch auf die Frage, warum es einmal nur bis zur Naevusbildung kommt, ein andermal aber durch das Fortschreiten des Prozesses zur Melanombildung, ließ sich bis heute keine befriedigende Antwort finden. Entgegen der Annahme der älteren Autoren weiß man heute, daß auch der Naevus nicht seine ursprüngliche Größe beibehält, sondern im Laufe des Lebens mit der Hautdecke wächst, wie *Jadassohn* nachweisen konnte. Nach Untersuchungen von *Kaufmann-Wolf* wächst er aber nicht nur, sondern zeigt auch mit zunehmendem Alter meist so hochgradige und stürmische Veränderungen, daß nach ihr der Naevus als präcanceröses Stadium des Melanoms anzusehen ist. Dieser Standpunkt wird auch von *Darier* und einer Reihe anderer geteilt. In ihrer Arbeit über „präkarzinomatöse Alteration bei pigmentierten Naevi" führt sie den englischen Autor *Fox* an, der der Meinung ist, daß Bildung von Naevuszellen und Bildung von Krebszellen vollkommen identisch ist, und nicht erst die Naevuszellen krebsig entarten. Die Tatsache, daß es einmal nur zur Bildung eines Naevus, ein andermal zu der eines Melanoms kommt, will er in der Art erklären, daß das Korium zunächst mehr oder minder die Fähigkeit hat, die Naevuszellen in Schranken zu halten. Diese Theorie wird

wohl schwer zu beweisen sein. Die Untersuchungen *Kaufmann-Wolfs* sprechen sehr dafür, den Naevus als präcanceröses Stadium des Melanoms aufzufassen. Jedoch sind wiederum die histologischen Bedenken, die *Miescher* gegen eine solche Annahme äußert, recht einleuchtend. Er sagt ungefähr Folgendes: „In der Abtropfung ist nicht gleich ein bösartiger Vorgang zu sehen. Ferner verhält sich das Bindegewebe beim Naevuswachstum vollkommen reaktionslos, was beim Melanom nicht der Fall ist. Auch bei einer Präcancerose würde es sofort heftige Abwehrreaktion zeigen. Außerdem ist überhaupt der Begriff „Präcancerose" garnicht klar gefaßt. Versteht man unter ihm ein entzündliches Vorstadium, so muß der Naevus als ein solches abgelehnt werden, da seine Bildung ohne jede Entzündungserscheinung verläuft".

An und für sich ist diese Frage nebensächlich, denn es ist unbestritten, daß aus jedem Naevus ein Melanom werden kann. Für ihre Entartung spielen wohl die größte Rolle traumatische Reize, die auf das empfindliche Deckepithel einwirken, wie Aetzungen und andere Manipulationen, die oft an diesen Gebilden vorgenommen werden.

Tailhefer ist der Ansicht, daß in jedem Naevus ein latentes Karzinom zu sehen sei. Mit dieser Theorie lassen sich gut Fälle in Einklang bringen, wie einer z. B. von *Lubarsch* beschrieben worden ist, bei denen man melanotische Geschwülste an verschiedenen Körperstellen fand, die nur als Metastasen eines vorhandenen Naevus aufzufassen waren. Dieser selbst zeigte aber klinisch keinerlei Entartungserscheinungen. Jedoch sind diese Fälle so selten, daß die Ansicht *Tailhefers* sicher zu weit geht, die Melanome wären — wie schon erwähnt — bestimmt häufiger anzutreffen.

Zur Zeit ist nur ein sicheres präcanceröses Stadium des Melanoms bekannt. Es handelt sich um die, von *Hutschinson* und dann von *Dubreuilh* zuerst beschriebene, „melanose circonscripte précancereuse oder lentigo malin". Sie besteht aus einem Pigmentfleck von unregelmäßiger Form, der im Gesicht entsteht, zeigt jedoch nicht immer Neigung zur Entartung und Uebergang ins Melanom, sondern des öfteren Neigung zur Narbenbildung. Ueber die Entstehung ist nichts bekannt. Einige Autoren halten dieses Gebilde für eine Spätform des Naevus. *Miescher* lehnt

das mit folgender Begründung ab: „Die melanose circonscripte précancereuse zeigt ein vollkommen uncharakteristisches Aussehen, verwaschene Umrisse, fortschreitendes Wachstum, Eigenschaften, die der Naevus nicht aufweist".

Als präcanceröses Stadium ist auch eventuell die senile Hyperkeratose der Haut anzusehen, auf deren Boden gelegentlich ein Melanom entstehen kann.

Bei der großen Bösartigkeit der Melanome ist das wichtigste Kapitel das der Therapie. Die Fülle der zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel und der für die Behandlung gemachten Vorschläge zeigt leider nur, wie weit man heute noch von einer wirklich Erfolg versprechenden Therapie entfernt ist. Jede Methode hat Besserung oder sogar Heilungserfolge aufzuweisen; keine aber kann mit Sicherheit das Rezidiv, das oft noch nach Jahren trotz scheinbarer Heilung auftritt, verhüten. Die noch größere Gefahr jeder Behandlung liegt darin, daß es durch sie eventuell zu einer Verschlimmerung des Leidens kommt, im Sinne eines verstärkten Tumorwachstums und durch Eröffnung der Gefäßbahnen zur Verschleppung von Tumorzellen. Die Folge kann ausgedehnte Metastasierung sein. Die Prognose eines jeden Falles wird also immer zweifelhaft bleiben.

Für die Behandlung der Melanome gibt es im Großen und Ganzen drei Wege und zwar die Therapie mit Röntgen- und Radiumstrahlen, die Elektrolyse und den chirurgischen Eingriff. Es bestehen die größten Meinungsverschiedenheiten, welche der drei Behandlungsarten, die zum Teil miteinander kombiniert werden, die besten Heilungs- oder wenigstens Besserungsaussichten hat. Einige Beispiele dafür seien hier angeführt:

Mendes da Costa preist die Ueberlegenheit des Radium gegenüber den chirurgischen Mitteln; er beschreibt zwei Fälle, in denen er Abheilung ohne Narben sah. *Oliver* warnt vor dem Radium; er hält die Excision weit im Gesunden für das beste Mittel. *Beinhauer* gibt als besten Weg zunächst die Behandlung des Tumors mit Röntgenstrahlen an, nach der Behandlung mit derartigen Strahlen die Entfernung mit dem Cauter. Zur Therapie der Melanome lehnt *Belot* das Radium und den chirurgischen Eingriff ab, für ihn ist die Elektrolyse das Mittel der Wahl. Sie soll bei rechtzeitiger Anwendung zur Heilung führen.

Pusey warnt dringend vor der Anwendung der Elektrolyse oder eines operativen Eingriffs. *Lieberthal* schlägt zur Entfernung melanotischer Mäler Kohlensäureschnee vor. Bei ruhenden oder wachsenden Naevi ohne Drüsenmetastasen ist *Berard* für den operativen Eingriff, bestehend in der Excision weit im Gesunden. Bei Beteiligung der Drüsen ist durch Excision mit anschließender Strahlenbehandlung Verzögerung des Krankheitsverlaufes, ja sogar scheinbare Heilung zu erreichen. *Brardmann* hält den chirurgischen Eingriff nur bei ruhenden Geschwülsten für gegeben und lehnt ihn bei wachsenden Tumoren entschieden ab, da er in diesem Falle sehr häufig Verschlimmerung eintreten sah. *Goodman* benutzt zur Excision weit im Gesunden den Hochfrequenzstrom. *Gilcreest* rät zur frühzeitigen Entfernung sämtlicher Pigmentmäler wegen der Gefahr der Melanombildung. Diese Ansicht geht sicher zu weit und birgt die Gefahr in sich, bei unsachgemäßer Ausführung die Entartung eines solchen Males direkt anzuregen. Einige Autoren sahen nach Röntgenbestrahlung von Melanomen rasches Wachstum der Tumoren mit Melaninausscheidung im Harn, andere wiederum vollkommene Resistenz. Letzteres erklärt sich nach *Miescher* folgendermaßen: Die Bestrahlung des Melanoms fand gerade in einem Augenblicke statt, in dem sich die Melanomzellen in Teilungsruhe befanden. Zu diesem Zeitpunkt sind die melanotischen Tumoren genau wie der Naevus durch keinerlei Strahlen zu beeinflussen. Ueber die Behandlung melanotischer Geschwülste, die die besten Heilungsaussichten bietet, schreibt *Holfelder* ungefähr Folgendes: „Operative Eingriffe gefährden den Kranken in den meisten Fällen oft unverhältnismäßig stark, wenn sie auch nicht immer zu der gefürchteten Metastasenaussaat führen. Die Erfolge mit der Elektrocoagulation sind auch nicht günstiger. Für die Behandlung der Hautmelanome ist beides zu vermeiden. Bei Melanomen, die von den Schleimhäuten ausgehen, sind chirurgische Eingriffe weniger bedenklich. Auf jeden operativen Eingriff muß unbedingt eine Strahlentherapie folgen. Chirurgische Eingriffe sind nur bei zwingenden Indikationen angebracht, wie sie z. B. bei Atembehinderung durch den Tumor oder bei Gesichtsfeldbefreiung durch darüber wachsende Geschwulstmassen gegeben sind. Die Hauptbehandlung ist aber in der

Strahlentherapie zu sehen. Hier sind die besten Erfolge mit den harten Röntgentiefenstrahlen zu erzielen. Es ist durch sie jahrelang anhaltende Besserung oder sogar Heilung zu erreichen".

Diese Beispiele zeigen wohl genügend, wie weit man heute noch von einer mit einiger Sicherheit Erfolg versprechenden Melanomtherapie entfernt ist, wenn auch ein großer Fortschritt auf diesem Gebiete besonders durch die immer bessere Beherrschung der Strahlenbehandlung nicht zu verkennen ist. Welcher der angeführten Behandlungsmethoden man den Vorzug geben soll, wird sich zum Teil nach der Lage des Falles, zum Teil nach den Erfahrungen des Operateurs zu richten haben. Sie sind wohl mehr oder weniger alle gleichwertig. Der chirurgische Eingriff birgt in höherem Maße als alle anderen Behandlungsarten bei unsachgemäßer Ausführung oder nicht weit genug im Gesunden liegender Excision die Gefahr der Metastasenaussaat. Er ist aber trotzdem kombiniert mit der Strahlenbehandlung wohl die Therapie, die heute in der Mehrzahl der Fälle Anwendung findet.

Am Schluß dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *Ruete* für Ueberlassung des Themas und freundliche Förderung der Arbeit zu danken. Herrn Prof. Dr. *Versé* möchte ich für die Begutachtung der histologischen Schnitte meinen besten Dank aussprechen.

Literatur.

Acton. Melanotic growths. Researches on the alterations in the melanoblastic layer of vertebrates, to explain the structure and origin of these growths. — ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 10 (1924), S. 144.

Aschoff. Melanoblastoma. — Pathologische Anatomie. 5. Auflage. Allgem. Teil. S. 734.

Audry. A propos d'une achromie zostériforme. Le mélanoblast est-il autre chose qu'une cellule nerveuse ?-ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 17. (1925) S. 877.

Beabson. Has cancer a pigmentary origin?-ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 7, (1923), S. 251.

Beckey. Ueber ein hornbildendes Plattenepithelmelanom der Haut. — Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie. Bd. 17. (1915), S. 365.

Beinhauer. Melanocarcinoma. — ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 10, (1924), S. 363.

Belot. Traitement des tumeurs mélaniques par l' électrolyse et en particulier des naevo-carcinomes. ref. Ztrbl. Bd. 12, (1924), S. 155.

Bérard. A propos du traitement des tumeurs mélaniques. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 27, (1928), S. 163.

Bloch. Das Pigment-Handbuch der H. u. G., Bd. 1, S. 434. — Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. — Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 124, (1917), S. 129. — Ueber benigne nicht nävoide Melanoepitheliome der Haut nebst Bemerkungen über das Wesen und die Genese der Drentitenzellen. — Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 153. (1927), 20. Der jetzige Stand der Pigmentlehre. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 8, (1923), S. 1.

Boardman. Melanotic sarcoma. — ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 25, (1928), S. 458.

Borack u. *Driak.* Melaninausscheidung nach Röntgenbestrahlung von Melanosarkomen. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 20, (1926), S. 446.

Dalla Favera. Beitrag zur Kenntnis der Pigmentnävi. Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie, Bd. 43, (1908), S. 43.

Darier. Mélanoses, mélanomes et mélanosarcomes-ref. Ztrbl. f. H. u. G., Bd. 19, (1926), S. 238. Le mélanome malin mésenchymateux ou mélano-sarcome ref. Ztrbl. f. H. u. G., Bd. 19, (1926), S. 53.

Deelmann. z. bei Gans.

Dubreuilh. z. bei Gans.

Erös. Die Rolle der Dopareaktion bei der Bestimmung der Herkunft des Melanins. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 17 (1925), S. 507.

Fischer. Ein Beitrag zur Nävusfrage. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 140, (1922), S. 271.

Fox. z. bei Kaufmann-Wolf.

Friboes. Naevi pigmentosi-Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten, S. 161. Basalmembran-Bau des Deckepithels (I). — Physiologische und pathologische Ausblicke — Dermatologische Zeitschrift Bd. 31 (1920), S. 57.

Gans. Melanocytoblastome-Weiche Naevi-Blaue Naevi und Mongolenflecke. — Histologie der Hautkrankheiten Bd. 2. Seite 385, Seite 234, Seite 250.

Gilcreest: Melanoma — ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 21 (1927) Seite 317.

Gonella: Ueber Hautpigment bei Kindern und menschlichen Foeten ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 6 (1923) Seite 75.

Goodman: Melanocarcinoma treated by endothermy — ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 30 (1929) Seite 73.

Halkin. Contribution à l'étude des mélanomes de la peau — ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 8 (1923) S. 183.

Heudorfer. z. bei Treuherz.

Holfelder. Welche Behandlung bietet die beste Heilungsaussicht beim Melanosarkom. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 30 (1929) Seite 831.

Hutschinson. z. bei Gans.

Imschenetsky. Ueber cutane Melanoblasten in der Haut der Affen und des Menschen. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 162 (1930) Seite 322.

Jadassohn. z. bei Kaufmann-Wolf.

Joest. Ueber bösartige Geschwülste der Tiere. — Klinik der bösartigen Geschwülste. Bd. 3. Seite 592.

Kaufmann-Wolf. Beitrag zur Kenntnis der praecarcinomatösen Alteration bei pigmentierten Naevi. — Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 144 (1923). Seite 73.

Kerl. Ueber einen Fall von Melanosarkom. Arch f. Derm. u. Syph. Bd. 104 (1910) Seite 245.

Kißmeyer. Ueber Teermelanose. — Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 140 (1922) Seite 357

Kyrle. Pigmentnävi—Ueber Histo-Biologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen. Bd. 1, Seite 95. Zur Entstehung der Pigmentnaevi. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 118 (1913) Seite 319.

Lehmann. Melanotics moles, with especial ofference to prognosis. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 22 (1927) Seite 380.

Lubarsch. Zur vergleichenden Pathologie der melanotischen Gewächse. Med. Klinik Nr. 8 (1920) Seite 195.

Masson et Bloch. Les. naevo-carcinomes. — ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 10 (1924) Seite 271.

Masson. Les cellules de Langerhans. Leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 2 (1921) Seite 11. Essai sur les tumeurs naeviques. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 3 (1922) Seite 361.

Menàes da Costa: La guérision d'une tumeur mélanotique et de tasches

mélanotiques au moyen de la radiumthérapie. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 3 (1922) Seite 525.

Merelender: Melanoblastoma parakeratodes. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 162 (1930). Seite 322.

Mieschер: Die Entstehung der bösartigen Melanome der Haut. Arch. Virchow Bd. 264 (1927) Seite 86.

Ueber die Pathologie der Melanome. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 151, Seite 405.

Zur Frage der Strahlenresistenz der Melanome. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 22 (1927), Seite 202.

Melanom. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 21 (1927), Seite 44.

Die Pigmentgenese im Auge nebst Bemerkungen über die Natur des Pigmentkorns. — ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 8 (1923), Seite 435.

Zur Pathologie der Melanome. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 18 (1926), Seite 512.

Zur Klinik und Pathogenese der Melanome. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 21 (1927), Seite 43.

Ribbert: z. bei Dalla Favera.

Senear: Malignant mole. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 13 (1924), Seite 456.

Tailhefer: z. bei Kaufmann-Wolf.

Thannhauser: Ueber das Melanogen bei melanotischen Tumoren und seinen Zusammenhang mit der normalen Pigmentbildung. ref. Ztrbl. f. H. u. G. Bd. 8 (1923), Seite 437.

Treuherz: Zur Kenntnis der melanotischen Tumoren. Zeitschrift f. Krebsforschung Bd. 18, Seite 73 (1922).

Unna: Weiche Nävi-Histopathologie der Hautkrankheiten (1894), Seite 1147. Naevo- und Melanokarzinome, ebenda Seite 746.

Virchow: z. bei Treuherz und Beckey.

Wieting und *Hamadi*: z. bei Beckey und Dalla Favera.

Lebenslauf.

Am 8. Juni 1908 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Max Wolff in Berlinchen Nm. geboren.

Nach 3jähriger Volksschulzeit und 2jähriger Mittelschulzeit in Berlinchen besuchte ich ein halbes Jahr lang das Andreas-Realgymnasium in Berlin. Es erfolgte dann wieder eine Umschulung auf eine neu gegründete Privatschule in Berlinchen, auf der ich 2 Jahre verblieb, um erneut 2 Jahre lang die dortige Mittelschule zu besuchen. Das Reifezeugnis erhielt ich im März 1926 an der Oberrealschule Stargard/Pommern, die ich 3 Jahre lang besucht habe.

Nach einer in Berlin ausgeübten praktischen Tätigkeit im Baufach von 5 Monaten Dauer, begann ich im November 1926 mit dem Medizinstudium an der Universität Berlin. Außer Berlin besuchte ich noch folgende Universitäten: Freiburg, München, Rostock, Bonn und Marburg. Das Physikum bestand ich im März 1929 in Berlin mit: gut. Das Staatsexamen im Juni 1932 in Marburg mit: gut.

Seit 1. August 1932 bin ich als Medizinalpraktikant in der Universitätshautklinik Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Baur, Boeminghaus, Eimer, Flößner, Freudenberg, Göppert, Grüter, Gürber, Hildebrand, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé und Wiedhopf.